

6. ASSICURAZIONE DI QUALITÀ IN RADIOTERAPIA: LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO 3D NEL TUMORE DELLA RINO-FARINGE

Sandro Tonoli (a), Marta Paiusco (b), Cesare Bolchini (c), Stefano Maria Magrini (a)
(a) *Unità Operativa di Radioterapia Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia*
(b) *Servizio di Fisica Sanitaria Arcispedale, Reggio Emilia*
(c) *Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Maggiore, Novara*

Introduzione

In Italia l'incidenza del tumore della rinofaringe è di 2 casi per 100.000 maschi e di 0,5 casi su 100.000 donne. Origina più frequentemente dalla parete laterale, particolarmente dalla fossetta di Rosenmüller, tende a diffondersi alla mucosa oppure alla sottomucosa con invasione delle strutture adiacenti. Caratteristico di questo tumore è la tendenza ad invadere, nelle forme più avanzate, la base cranio coinvolgendo i forami dei nervi cranici per infiltrare in seguito la fossa cranica media; in particolare la diffusione attraverso il forame ovale spiega l'evidenza di coinvolgimento alla TC del seno cavernoso senza erosione della base cranio (1). La neoplasia tende a diffondersi lateralmente nello spazio parafaringeo (2), inferiormente alla mesofaringe, anteriormente alle cavità nasali.

L'incidenza di metastasi linfonodali locoregionali è molto elevata, essendo compresa fra 60 e 85% al momento della diagnosi iniziale. Il 40-50% dei pazienti presenta un interessamento linfonodale bilaterale. Le stazioni linfonodali interessate sono rappresentate dai linfonodi parafaringei, dalla catena giugulare e dalla catena spinale. È raro il coinvolgimento dei linfonodi sottomentonieri (livello I).

Il tumore rinofaringeo tende a diffondere anche a distanza con predilezione per l'osso, il polmone e il fegato. L'incidenza di metastasi a distanza alla diagnosi iniziale si aggira intorno al 5-10% dei casi.

Le più recenti classificazioni istologiche suddividono il carcinoma rinofaringeo in forme squamose e in forme non cheratinizzanti (queste ultime suddivise in forme differenziate e non differenziate) (3), in considerazione del fatto che spesso nelle biopsie di tumori rinofaringei si presentano contemporaneamente diversi aspetti istologici.

Questa classificazione è più utile dal punto di vista epidemiologico e sembra avere un significato prognostico. I carcinomi indifferenziati hanno una maggiore probabilità di controllo locale con il trattamento ma presentano una più elevata incidenza di metastasi a distanza rispetto alle forme differenziate (4, 5).

La stadiazione locale di malattia, oltre che una valutazione endoscopica clinica, prevede l'utilizzo della RM e/o TC per un'adeguata valutazione dell'estensione del tumore primitivo e delle adenopatie al collo. La RM presenta una migliore capacità discriminativa nel distinguere i tessuti superficiali e profondi della rinofaringe, nel differenziare la neoplasia rispetto agli altri tessuti e nell'evidenziare il coinvolgimento dei linfonodi retrolaterofaringei (6). La RM presenta tuttavia minore capacità di dimostrare l'infiltrazione ossea rispetto alla TC, che dovrebbe integrare l'esame nei casi dubbi, anche se riesce ad evidenziare l'infiltrazione del midollo osseo in assenza di erosione ossea (7).

Le adenopatie sono ben visualizzate su RM e TC, in particolare quando voluminose. Per le adenopatie più piccole l'ecografia rappresenta uno strumento di maggiore sensibilità e specificità, in mani esperte.

Per la ricerca delle metastasi a distanza sono disponibili varie metodiche di complessità e costi differenti: dal radiogramma standard del torace associato all'ecografia dell'addome, alla scintigrafia ossea, alla TC total body e, più recentemente alla TC-PET. Il loro utilizzo deve essere valutato in base al rischio di metastasi a distanza (basso nello stadio I, raccomandato nei casi N3) (8).

La metodica di classificazione e stadiazione più utilizzata in Europa e America è rappresentata dal TNM AJCC/UICC, aggiornato al 2001 (9).

- T1: il tumore è limitato alla rinofaringe
- T2a: il tumore si estende ai tessuti molli dell'orofaringe e/o alla fossa nasale, senza estensione parafaringea
- T2b: stessa estensione del T2a ma con estensione parafaringea
- T3: il tumore invade le strutture ossee e/o i seni paranasali
- T4: il tumore ha estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, della fossa infratemporale, dell'ipofaringe, dell'orbita o dello spazio masticatorio.

Per quanto riguarda l'estensione linfonodale abbiamo:

- Nx: i linfonodi regionali non possono essere valutati
- N0: i linfonodi regionali non sono interessati dalla malattia
- N1: metastasi in uno o più linfonodi omolaterali con diametro di 6 cm o meno al di sopra della regione sovraclaveare
- N2: metastasi in uno o più linfonodi bilaterali con diametro di 6 cm o meno al di sopra della regione sovraclaveare
- N3: metastasi in uno o più linfonodi a) di dimensione massima > 6 cm, b) nella regione sovraclaveare.

La radioterapia rappresenta il trattamento standard per il tumore della rinofaringe (10-14). Le dosi erogate sulle sedi cliniche di malattia (T e N) sono solitamente 66-70 Gy, le dosi precauzionali sui livelli linfonodali macroscopicamente non coinvolti ma a rischio di malattia subclinica variano da 50 a 60 Gy (frazionamento convenzionale). Due recenti metanalisi hanno evidenziato che l'aggiunta di chemioterapia concomitante negli stadi localmente avanzati comporta un vantaggio in termini di sopravvivenza quantificabile circa da 8% a 20% a 5 anni in più rispetto alla sola radioterapia. Gli schemi di chemioterapia proposti sono vari ma solitamente contengono Cisplatino da solo o associato ad altri chemioterapici. Non è stato osservato un vantaggio dall'utilizzo di chemioterapia di induzione e adiuvante (15, 16).

Il vantaggio ottenuto con l'aggiunta della chemioterapia potrebbe essere ulteriormente incrementato dall'utilizzo di frazionamenti accelerati. In un articolo di Anne Lee del 2006 (17) viene riportata una migliore probabilità sopravvivenza libera da ricaduta nei pazienti T3-4 N0-1 trattati con chemioradioterapia concomitante con frazionamento accelerato (6 frazioni settimanali). Il frazionamento accelerato di per sé non è risultato significativo, ma associato alla chemioterapia ha comportato un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva del 24% (94% vs 70% a tre anni, p 0,008). Il fallimento per metastasi a distanza rimane comunque la causa più frequente di insuccesso terapeutico negli stadi localmente avanzati (18).

Il trattamento profilattico delle stazioni linfonodali clinicamente indenni è ormai comprovato da lungo tempo. Un'analisi retrospettiva pubblicata da Lee e collaboratori nel 1992 su più di 5000 casi, dimostrava come la percentuale di recidiva locale e di metastasi a distanza fosse più elevata nei pazienti trattati solo sulle sedi cliniche di malattia. Gli autori allora definivano come livello ottimale di dose necessario per ottenere l'eradicazione della malattia subclinica, quello fra 40 e 50 Gy (19).

Per quanto riguarda la possibilità di un moderato incremento della dose totale erogata, i risultati preliminari riportati per una casistica di pazienti trattati con IMRT +/- chemioterapia concomitante (con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale) e di induzione o adiuvante (con cisplatino) sono molto promettenti. Un aumento della dose prescritta al GTV a 76 Gy, 72 Gy per il GTV N e 70 Gy al PTV ha comportato a 2 anni un controllo locoregionale pari al 95,7% e una sopravvivenza globale pari al 92,1% (20). Anche nella pubblicazione del 2006 di M. K. Kam vengono confermati buoni risultati in termini di controllo locale e in parte sulla sopravvivenza specifica con dosi complessive superiori a 70 Gy (somministrate dopo un primo tempo IMRT con dose al PTV di 60 Gy e ai GTV N e T di 66 Gy, con ulteriore boost con IMRT o con brachiterapia) (21).

Un recente aggiornamento sulla casistica di Hong Kong ha rivelato che il vantaggio della sovra-dose (sopra i 66 Gy) è molto meno evidente in pazienti trattati anche con chemioterapia (22).

In sintesi i risultati della letteratura più recente evidenziano un progressivo miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da carcinoma rinofaringeo. Il vantaggio sembra attribuibile, oltre che all'associazione con chemioterapia nelle forme più avanzate, al contributo delle sempre più sofisticate tecniche di irradiazione (3DCRT e IMRT) (23-25). Con queste metodiche è verosimile che le dosi prescritte e dichiarate siano realmente erogate ai volumi bersaglio e già questo comporta, rispetto alle metodiche 2D, un vantaggio terapeutico (26).

Rimangono comunque da definire criteri il più possibile oggettivi di definizione dei volumi di interesse (in particolare GTV e CTV) che risentono delle metodiche di studio radiologico (TC vs RM) (27) e che variano fra diversi operatori. La definizione dei volumi linfonodali laterocervicali, nei casi con malattia clinicamente evidente e in quelli a rischio di malattia subclinica, proposta da Gregoire e collaboratori, è certamente utile in questo senso (28, 29).

6.1. Caso clinico e dati anamnestici del paziente

Il paziente preso in esame è stato un uomo di 57 anni.

L'anamnesi fisiologica e familiare riportava:

- familiarità per diabete mellito. Non erano presenti altri rilievi importanti.

L'anamnesi patologica remota riportava:

- appendicectomia a 22 anni,
- diagnosi di diverticoli al colon a 49 anni.

L'anamnesi patologica recente riportava:

- marzo 2005 il paziente lamentava algie a livello orofaringeo.
- ha eseguito terapia antibiotica con beneficio, ma permaneva ronzio auricolare.
- ha eseguito visita ORL in una struttura vicino al proprio domicilio con diagnosi di otite media.
- per il persistere della sintomatologia, il paziente è stato rivalutato dai colleghi dell'ORL degli Spedali Civili di Brescia con riscontro di lesione rinofaringea.
- 02/12/2005 biopsia: lesione del rinofaringe con diagnosi istologica di modificazioni di tipo infiammatorio.
- 13/12/2005 PET: "... focale ipercaptazione del radiofarmaco a carico della parete laterale di sinistra del rinofaringe e di una regione probabilmente riferibile a linfonodo dello spazio retrofaringeo paramediano sinistro. Non sono state evidenziate altre patologiche ipercaptazioni a livello dei rimanenti segmenti corporei esplorati. I reperti descritti apparivano riconducibili alla presenza di tessuto con caratteristiche di elevata attività metabolica, in prima ipotesi di significato neoplastico. Peraltro non era escludibile un

processo infiammatorio in fase attiva delle ipercaptazioni segnalate”.

- 02/01/2006 RM rinofaringe: Esame condotto con somministrazione di mdc paramagnetico e.v. Una lesione espansiva solida con impregnazione piuttosto rilevante è stata identificata nel rino-faringe a sinistra con verosimile epicentro nella fossa di Rosenmuller. La lesione non oltrepassava macroscopicamente la linea mediana lungo la parete posteriore, lungo la parete laterale si estende al torus tubarius fino in prossimità della coana senza estensione alla fossa nasale. Lateralmente vi era un'alterazione dei profili dei muscoli tensori ed elevatori a livello del palato, verosimile infiltrazione del compartimento prestiloideo dello spazio parafaringeo. Posteriormente era presente un'alterazione morfologica del muscolo lungo del capo, in prima ipotesi per effetto compressivo da parte della componente di lesione nella fossa di Rosenmuller. In alto la lesione raggiungeva il foro lacero e lo infiltrava estendendosi lungo il tratto verticale e l'arteria carotide interna sino a raggiungere il seno cavernoso. Lungo la base cranica la lesione giungeva anche in prossimità del forame ovale, la porzione preforaminale del nervo mandibolare aveva spessore e impregnazione superiore al lato controlaterale. Si evidenziava un'alterazione strutturale dell'osso della base del processo pterigoideo a sinistra con aspetto prevalentemente di sclerosi e scarsa impregnazione. Componente di tessuto solido con discreta impregnazione nella fossa pterigo-palatina è presente nella fossa orbitaria inferiore sinistra; si osserva un'asimmetria di spessore e aumento del segnale dopo contrasto del nervo mascellare e del canale vidiano nella parte prossimale, e rilievi sospetti per diffusione perineurale. A sinistra si riscontrano adenopatie retro-latero-faringea con diametro trasverso massimo di circa 1 cm e componente centrale di colliquazione. Adenopatia retro-latero-faringea destra con diametro di 8-9 mm, solida. Lo studio del piano coronale dimostrava inoltre la presenza di numerosi linfonodi aumentati di volume da entrambi i lati in particolare nei livelli V. Lo studio al collo richiedeva completamento con ecografia. In conclusione la lesione risulta espansiva con intensità di segnale omogenea e compatibile con tessuto solido a sviluppo nel rino-faringe e nella fossa pterigopalatina a sinistra, con estensione intracranica. Adenopatie bilaterali. L'assenza di aree franche di colliquazione incrementa il sospetto di lesione neoplastica, non è stato possibile escludere tuttavia che il tessuto descritto corrispondesse a materiale infiammatorio. Utile a giudizio clinico ripetizione della biopsia.
- 19/01/2006 correzione endoscopica di cresta settale sinistra + biopsia fossa pterigo-mascellare sin ----> infiltrazione della fossa pterigo-mascellare compatibile con carcinoma poco differenziato.
- (27/2/06): Ecografia del collo: “Bilateralmente al livello V adenopatie rotondeggianti sospette per localizzazioni della malattia di base, in particolare a destra le due adenopatie misuravano 6 e 10mm, a sinistra 5 e 9mm.”

Sintomatologia: saltuaria diplopia, lievi algie in regione infraorbitaria sinistra che si irradiavano verso l'orbita sinistra (VAS 3), algie in regione nucale (VAS 5) che si irradiavano al capo, disgeusia.

Esame Obiettivo Locale:

Collo: tumefazione di consistenza dura, ipomobile rispetto ai piani profondi, di circa 1,5 cm di diametro al V livello sinistro. Area di circa 1 cm di imbottimento a livello IV sinistro. Non erano apprezzabili palpatariamente altre adenopatie.

Cavo orale: bocca ben aperta, mucose normotrofiche, non lesioni in orofaringe.

Fibrinolaringoscopia diretta: riscontro di lesione a gettone di circa 1,5 di diametro a livello della parete laterale sinistra della *rinofaringe*, presenza di abbondanti secrezioni. Motilità cordale conservata, laringe indenne.

Le conclusioni diagnostiche erano di un carcinoma poco differenziato della rinofaringe T4 N2 M0.

Nella Tabella 1 sono riportate le risposte al questionario per il trattamento della rinofaringe relativamente al caso clinico discusso.

Tabella 1. Risposte al questionario fornito ai vari rappresentanti dei Centri di radioterapia partecipanti

Programma terapeutico	CHT Neoadjuvante seguita da RTT-CHT concomitante Cisplatino e Taxani	RTT-CHT concomitante (cisplatino 50 mg/mq settimanale)	RTT-CHT concomitante (cisplatino 100 mg ogni 3 settimane)	RTT-CHT concomitante (100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli) + CHT adiuvante (5FU 1 g/mq +CDDP 80 mg/mq dopo 45 gg dal termine RT per 3 cicli)	RTT-CHT concomitante (CDDP settimanale 40-50 mg/mq)
Frazionamento	2 Gy/die	2 Gy/die	2 Gy/die	1,8 Gy/die	2 Gy/die
Volumi di trattamento - dosi complessive in Gy					
T	70-76	70	70	70,2	70
N			66	70,2	70
Livello I	54		60	54	50
Livello II	54		60	54	50
Livello III	54	60-64	60	54	50
Livello IV	54		60	50,4(N0) 54(N+)	50
Livello V	76		60	70,2	70
Livello VI	54		50	--	--
N parafaringei	54		66	70,2	70
Margini applicati in mm					
GTV-CTV	5 isotropo	--	10 isotropo	5 isotropo	5 isotropo
CTV-PTV	5 isotropo	--	10 isotropo	5 isotropo	5 isotropo
PTV- Schermo/Lamelle	5 (10 inferiore e superiore)	5	7	6	5-7
GTV-PTV (se non contornato il CTV)	--	20-30	10 isotropo	--	--
Organi a rischio					
Midollo spinale	46	45	46	50 (Dmax in 1 punto, D media 45 Gy)	48-50 (per tutto il trattamento)
Chiasma	54	50	45	50	54
Nervi ottici	54	50	50	50	54
Bulbo oculare	50	50	50	50	50
Ponte	50	50	60		54
Encefalo		50	50		54
Parotide destra		30	45 (26 media)	V _{32Gy} <66%	nv
Parotide sin		30	45 (26 media)		nv

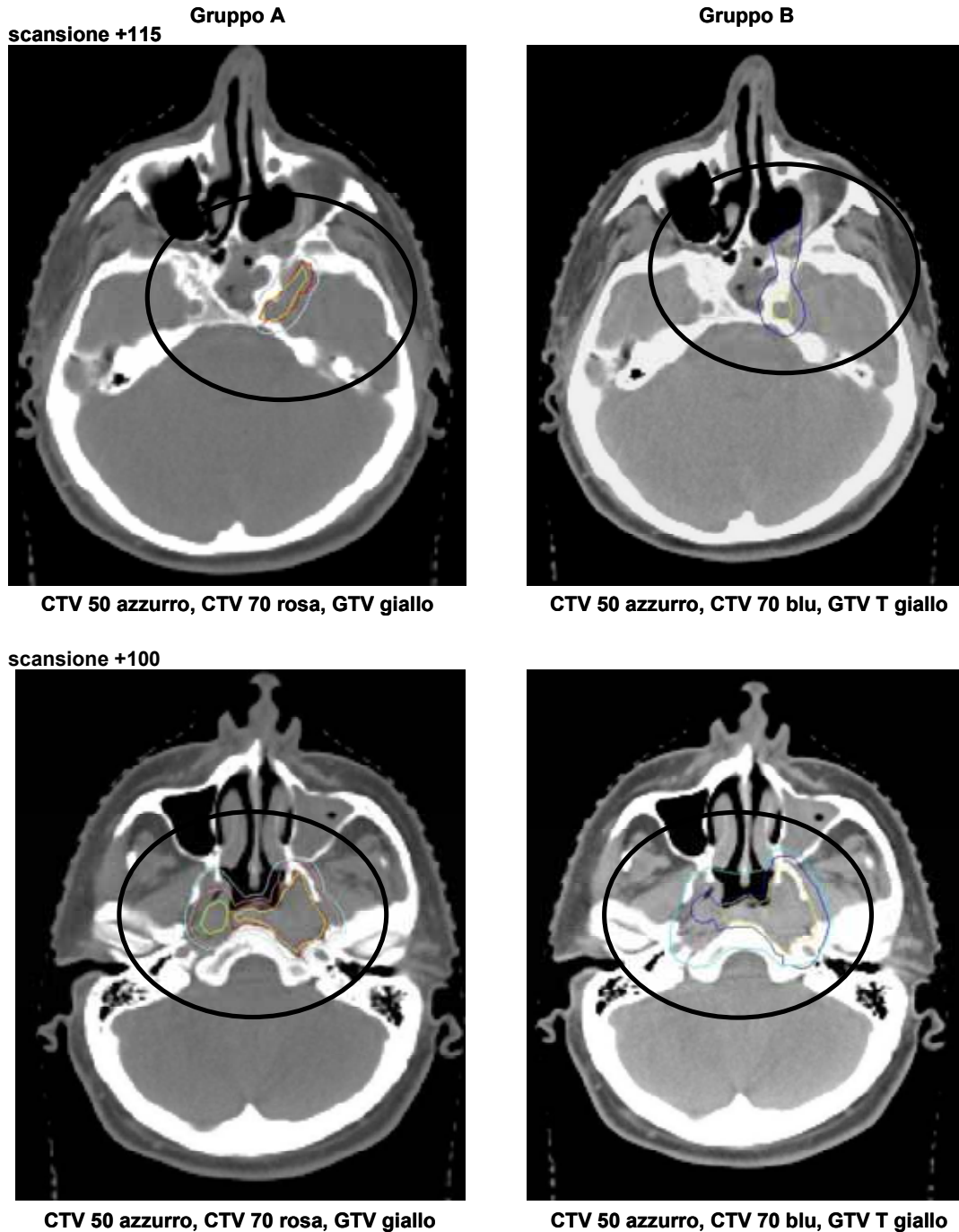
segue

continua

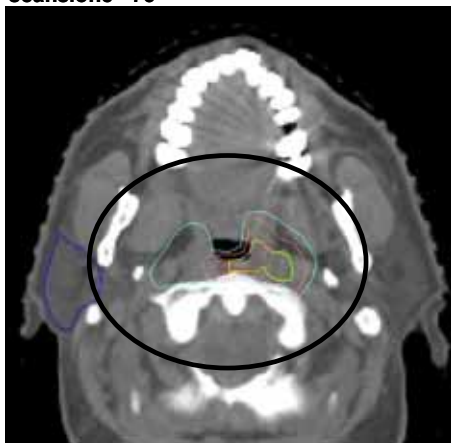
Programma terapeutico	CHT Neoadjuvante seguita da RTT-CHT concomitante Cisplatino e Taxani	RTT-CHT concomitante (cisplatino 50 mg/mq settimanale)	RTT-CHT concomitante (cisplatino 100 mg ogni 3 settimane)	RTT-CHT concomitante (100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli) + CHT adiuvante (5FU 1 g/mq +CDDP 80 mg/mq dopo 45 gg dal termine RT per 3 cicli)	RTT-CHT concomitante (CDDP settimanale 40-50 mg/mq)
Immobilizzazione maschera termoplastica	Si	Si	Si	si	si
Modalità simulazione	Tradizionale	Tradizionale	virtuale	tradizionale	tradizionale
Modalità acquisizione immagini (spessore/passaggio TC mm)	5/5	3/3	5/5	3/3	3/5
Imaging multimodale	MRI	MRI	MRI + PET	--	MRI +/- PET
Criteri prescrizione della dose	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU	Punto ICRU
Strumenti di valutazione del piano di trattamento	DVH valutando 1 punto solo a livello indicativo - analisi visiva slice by slice	DVH (minima D95%-Gy - max D5%- Gy) - analisi visiva slice by slice	DVH (minima D95%-Gy - max D _{1cc} - Gy) - analisi visiva slice by slice	DVH (dose minima D95% - Gy - dose max D107%- Gy)	DVH (minima D95%-Gy - max D5%-Gy) - analisi visiva slice by slice
OAR in serie: Dose massima definita come	In un punto	Dose al 2 % del volume	La dose che causa un danno irreversibile all'organo		
Conformazione fascio radiante	Blocchi	blocchi	MLC	MLC	Blocchi e/o MLC
Frequenza portal film/portal imaging	Settimanale	Settimanale con simulatore	settimanale	Ad ogni modifica del piano di cura	Ad ogni modifica del piano di cura
Soglia di intervento in mm	5	5	10	5	5

6.2. Definizione dei volumi di interesse (GTV T e N, CTV 50 e CTV 70) con l'ausilio delle immagini RM

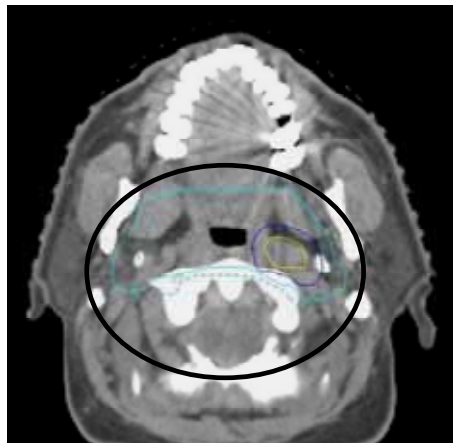
Nella Figura 1 sono riportate le scansioni TC sulle quali sono state effettuate le contornazioni da parte di due gruppi di lavoro, A e B, dei volumi di interesse. (CTV50: il CTV che dovrebbe ricevere 50 Gy, CTV 70: rappresenta il CTV che dovrebbe ricevere 70 Gy, con frazionamento convenzionale).



scansione +75

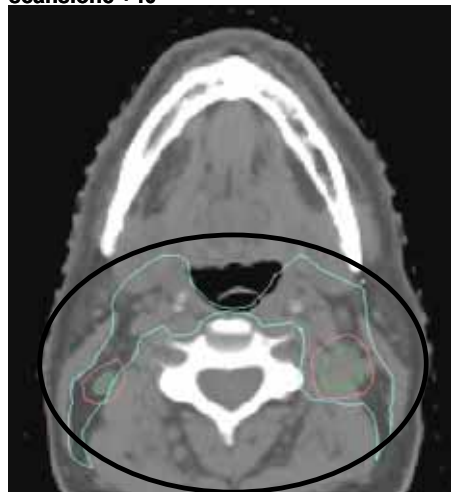


CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV giallo

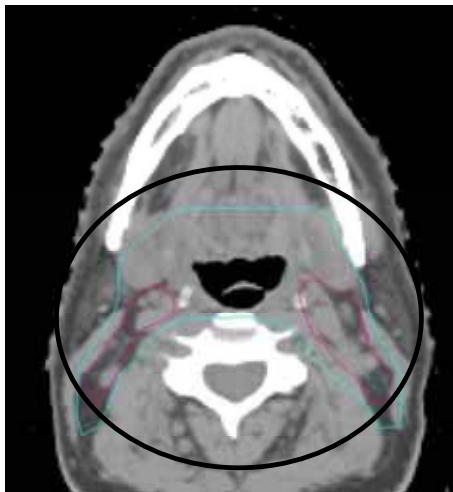


CTV 50 azzurro, CTV 70 blu, GTV T giallo

scansione +40

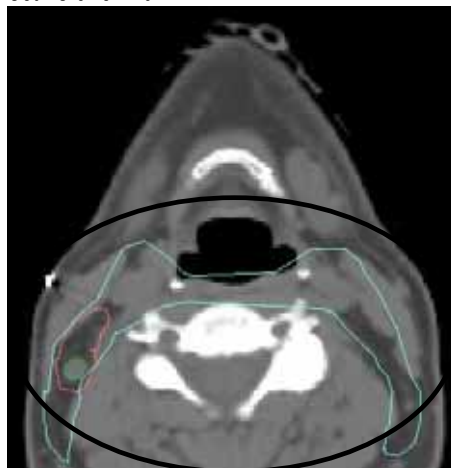


CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV verde

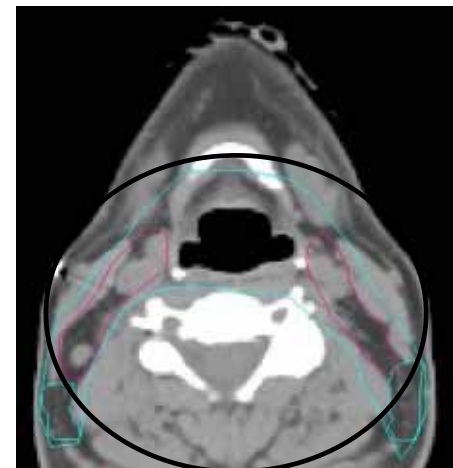


CTV 50 azzurro, CTV 60 fucsia

scansione +20



CTV 50 azzurro, CTV 70 rosa, GTV N verde



CTV 50 e 70 azzurro (V liv), CTV 60 fucsia

Figura 1. Delineazione dei volumi di interesse su diversi tipi di scansioni da parte di due gruppi di lavoro, A e B. I cerchi nella figura sono per guidare l'occhio nelle aree di contornazione

6.3. Considerazioni sul questionario e sul contornamento

I Centri che hanno risposto ai questionari forniti dopo il corso via mail sono soltanto cinque. Non è possibile quindi trarre conclusioni definitive ma solo formulare alcune considerazioni.

Il programma terapeutico per il caso proposto ha come comune denominatore l'effettuazione della chemioterapia concomitante con cisplatino, anche se con schemi e dosi differenti. Un Centro ha proposto la chemioterapia "neo-adiuvante" seguita da radio-chemioterapia. Un altro Centro prevede anche la chemioterapia a titolo adiuvante dopo il trattamento combinato. Le dosi complessive erogate ai GTV sono sostanzialmente pari ai 70 Gy ICRU (un Centro prevede 66 Gy su N), quelle precauzionali variano da 50 ai 60 Gy in funzione del rischio associato al livello linfonodale specificato.

Tre Centri su cinque applicano un margine isotropo GTV-CTV e successivamente CTV-PTV di 5 mm. In un caso i margini applicati sono pari a 10 mm, in un altro caso non è contornato il CTV e viene dato un margine di 20-30 mm dal GTV per ottenere il PTV.

Sono sempre utilizzati mezzi di immobilizzazione con maschera termoplastica, è sempre prevista una modalità di simulazione tradizionale (in un caso virtuale). Il passo TC utilizzato è variabile tra 3 e 5 mm. I DVHs sono utilizzati come strumenti di valutazione del piano di trattamento (Figura 6) solitamente accompagnati dall'analisi visiva di ogni singola scansione TC.

Il contornamento dei volumi di interesse è stato effettuato da due gruppi di 3-4 radioterapisti ciascuno con l'ausilio delle immagini RM corredate dal referto del medico radiologo. Sono state evidenziate differenze fra gli operatori nell'identificazione dei GTV e dei CTV.

Anche volumi apparentemente ben definiti dall'*imaging* quali il GTV sono stati contornati con differenze più o meno marcate fra i diversi operatori. È tuttavia il CTV da trattare con dosi precauzionali che è stato più difficilmente definito.

Le differenze di contornamento evidenziate a titolo di esempio nei due gruppi di lavoro rappresentano l'inevitabile variabilità fra operatori che potrebbe essere minimizzata, ma non eliminata, da un progressivo miglioramento delle proprie conoscenze anatomiche su TC e RM e dall'interscambio fra operatori.

L'utilizzo di tecniche conformate su volumi complessi deve tenere conto del rischio connesso ad un'errata definizione dei volumi:

- 1) la maggiore o minore estensione dei volumi di trattamento prossimi ad organi critici modificano la fattibilità del trattamento radiante (con finalità radicali) per le dosi prescritte.
- 2) tecniche poco selettive quali i campi contrapposti sicuramente non risparmiano organi che hanno un impatto sulla qualità di vita come le parotidi, ma minimizzano il rischio di sottodose in regioni non adeguatamente contornate.

6.4. Elaborazione del piano di trattamento su volumi già definiti da altro osservatore

Al fine di raggiungere un generale consenso sulle procedure da adottare, il processo di pianificazione è stato preceduto da una discussione guidata, avente come oggetto le problematiche principali della pianificazione 3D-CRT. Si sono voluti evidenziare, al di là delle metodiche proprie di ogni Centro, riassunte nel questionario precedentemente riportato, i

requisiti fondamentali per la pianificazione e i requisiti essenziali per l'esecuzione di un trattamento 3D-CRT.

In relazione all'esecuzione si è sottolineato come un elevato indice di conformazione della dose al volume bersaglio, obiettivo del trattamento 3D-CRT, renda più stressanti le problematiche di riproducibilità del set-up del paziente. Tra i diversi sistemi di immobilizzazione proposti sarebbe da preferirsi un sistema che immobilizzi non solo la testa ma anche le spalle. La mobilità di queste ultime potrebbe, infatti, modificare in modo pesante la dose erogata rispetto a quella pianificata. Evitare le porte di ingresso che intercettano le spalle costituisce un limite pesante in un regione anatomica dove la geometria del trattamento è già fortemente vincolata dalla stretta correlazione geometrica tra OAR e PTV, così come dalla presenza di elementi del lettino non completamente radio-trasparenti.

L'acceleratore dovrebbe essere munito di un sistema EPID di acquisizione delle immagini portali con software di analisi che ne permetta la registrazione automatica con le immagini DRR di riferimento prodotte in fase di pianificazione. Diversamente dovranno comunque essere acquisite immagini portali secondo un protocollo che garantisca la qualità del trattamento. Procedure di intervento devono essere chiaramente specificate. Si ritiene che per il distretto testa e collo, l'errore di riposizionamento debba essere inferiore ai 3 mm. (30)

Relativamente allo studio dosimetrico del trattamento è fondamentale la definizione di un protocollo di acquisizione delle immagini TC. Nel distretto in questione la scelta ottimale consiste in un'acquisizione volumetrica con fette contigue di spessore 3 mm, in particolare nelle regioni di definizione del GTV T e N. Il volume di scansione dovrebbe ricoprire almeno 5 cm oltre l'estensione del PTV in entrambe le direzioni e comprendere l'intero volume di ogni organo a rischio definito "in parallelo". Questo permette di poter effettuare una corretta valutazione dei vincoli di dose e/o dose-volume e un'eventuale valutazione radiobiologia. La scelta dello spessore di 3 mm piuttosto di 5 mm permette di:

- ottimizzare la qualità delle immagini DRR utilizzate per la verifica del set up
- definire con precisione il volume dei vari organi
- migliorare l'accuratezza dosimetrica

Il sistema di pianificazione (TPS) dovrebbe poter eseguire automaticamente un'espansione tridimensionale dei volumi necessaria per introdurre, in modo geometricamente corretto, i margini desiderati ai volumi disegnati.

Il TPS dovrebbe avere automatismi di conformazione del campo radiante che permettano di definire blocchi e/o posizione delle lamelle di un multileaf (MLC) sulla base del BEV di ogni campo radiante.

L'algoritmo di calcolo dosimetrico deve essere 3D, capace di considerare contributi di scattering e disomogeneità dei tessuti.

6.5. Il caso clinico e il volume di trattamento

Il piano dosimetrico richiesto prevede un primo volume di trattamento fino ad una dose di 50 Gy e un successivo volume di boost fino a 70 Gy. Il primo volume PTV I di dimensioni pari a 935 cm³ si estende dalla base cranica inclusa, al manubrio sternale. Il volume PTV II di volume uguale a 243 cm³ comprende le sedi di malattia macroscopica e si estende dalla base cranica (estensione di T più craniale con relativi margini) sino ai livelli linfonodali IIB e V bilateralmente. Il PTV I circonda il midollo spinale anteriormente e lateralmente; molti organi critici si trovano inoltre a ridosso di questo se non completamente inclusi. È il caso del chiasma, adiacente al volume di trattamento e delle ghiandole parotidi in gran parte incluse nel volume

stesso. I volumi della parotide destra e sinistra sono rispettivamente 25,51 cm³ e 26,80 cm³ di cui 7,95 cm³ e 5,6 cm³ inclusi nel PTV I.

Gli organi a rischio considerati nella pianificazione sono riportati in Tabella 2. I vincoli dosimetrici relativi a detti organi sono stati considerati stringenti per quel che riguarda il midollo, mentre si è cercato di raggiungere gli obiettivi richiesti per quel che concerne gli altri organi.

Tabella 2. Dosi di tolleranza degli organi a rischio

Organi	D max (Gy)	D media (Gy)	Dose/volume
Midollo	46-48		-
Chiasma	54		
Parotide		≤ 26	

6.5.1. Tecnica del piano di trattamento

La pianificazione del caso sopra presentato è stata sviluppata sul sistema Oncentra-Masterplan vs1.14sp4. Il sistema implementa due algoritmi di calcolo della dose: il *pencil beam* e il *collapsed cone* di Ahnesjö (31). L'obiettivo propostoci era quello, una volta studiata la geometria del piano di cura, di valutare le differenze dosimetriche legate ai due algoritmi. I limiti di tempo hanno permesso di sviluppare una parte del trattamento con il solo pencil beam.

Lo studio presentato riguarda la prima fase di trattamento, sino ad una dose di 50 Gy. Il tempo necessario per l'ottimizzazione dell'intero trattamento avrebbe richiesto, per la complessità dei volumi coinvolti, un tempo superiore a quello reso disponibile all'interno del corso.

La tecnica utilizzata consta di 7 campi con unico isocentro (Figura 2) per i quali *gantry* e peso relativo sono indicati in Tabella 3.

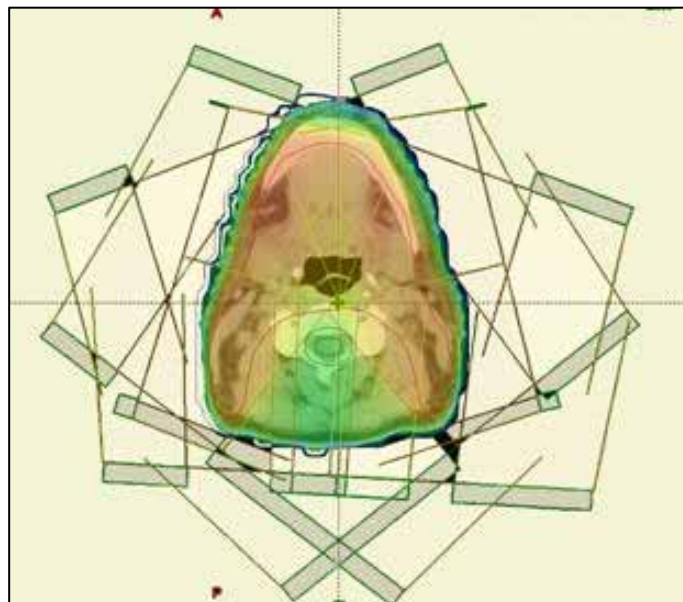


Figura 2. Set-up dei campi di trattamento

Le porte di ingresso dei campi sono state individualizzate in modo da ottimizzare il risparmio degli organi a rischio. Per la conformazione del campo radiante di ogni singolo campo è stato utilizzato il MLC, la sagoma del quale è stata definita su immagine BEV (Figura 3).

L'energia del fascio utilizzata è di 6MV.

Data la complessità del profilo paziente e la criticità del PTV rispetto alle strutture critiche l'obiettivo di un'uniformità di dose al PTV, così come suggerito nel rapporto ICRU (+7% e -5%) risulta difficilmente raggiungibile. Il tentativo, comunque, di ottimizzazione l'omogeneità di dose ha richiesto l'utilizzo di alcuni campi dosimetrici, o di compensazione, la cui conformazione e il cui peso sono stati valutati in modalità *forward planning*, in modo simile ad una tecnica modulata Step & Shoot ottimizzata in manuale.

Tabella 3. Gantry e peso dei campi

Campo	Gantry	Peso
Posteriore	180	0,6
Obliquo posteriore sx	140	0,6
Laterale sx	76	0,85
Obliquo anteriore sx	20	0,6
Obliquo anteriore dx	340	0,5
Laterale dx	286	0,85
Obliquo posteriore dx	220	0,53
Anteriore di compensazione	0	0,5
Obliqui posteriori di compensazione	140-220	0,3
Altri campi di varia compensazione		0,9

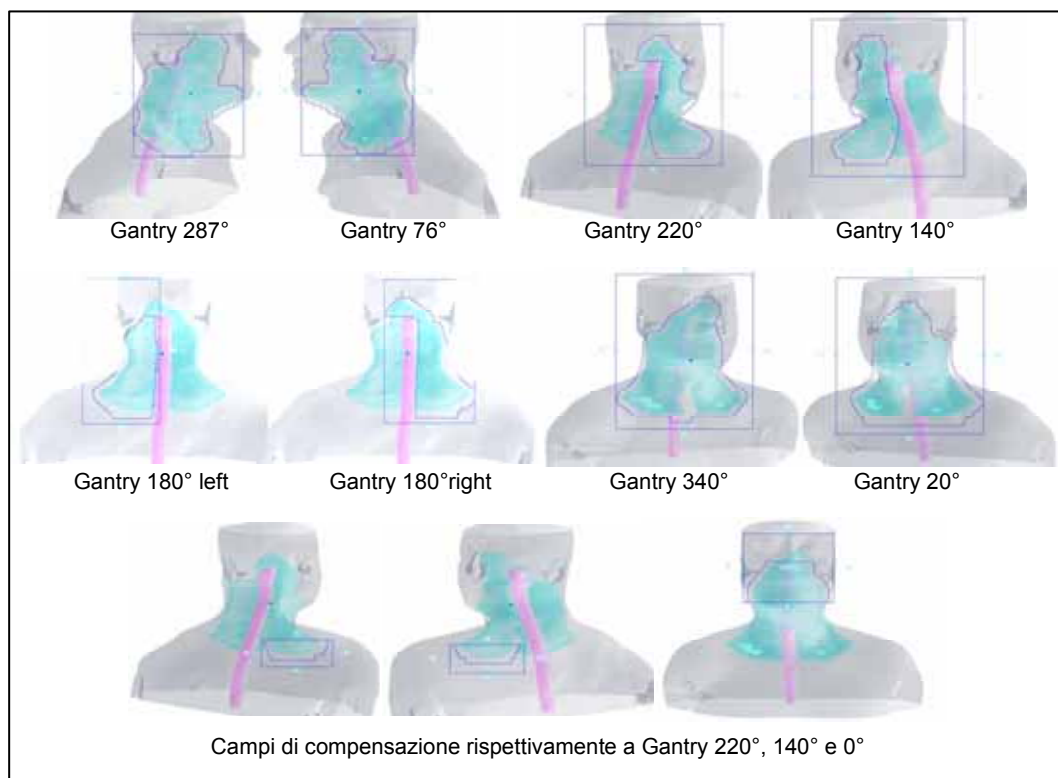


Figura 3. BEV dei campi di trattamento

6.6. Analisi dei risultati

La complessità del PTV e la sua stretta vicinanza ad OAR ha reso il processo di ottimizzazione del piano di trattamento estremamente complesso. È stato possibile, nei tempi del corso, studiare solo la prima fase del trattamento richiesto. Il risultato ottenuto non si può ritenere ottimale, ma offre spunto per ulteriori sviluppi.

Il piano di trattamento è stato normalizzato in modo tale che la 90% sia l'isodose minima che racchiude il PTV (Figura 4). L'isodose massima ottenuta è del 110%. La dose è prescritta al punto ICRU.

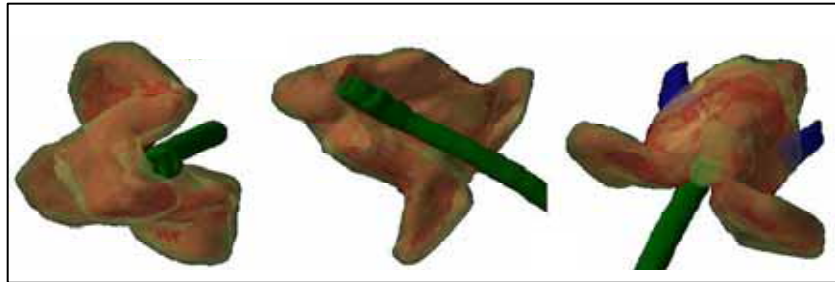


Figura 4. Tutto il PTV è ampiamente ricoperto dall'isodose del 90%

La copertura del PTV è da ritenersi soddisfacente: la dose di prescrizione ricopre il 97,6 % del volume.

Se la copertura del PTV risulta buona non altrettanto possiamo affermare relativamente agli obiettivi di risparmio degli OAR. Sebbene in Figura 4 la conformazione dell'isodose sembra mostrare un risparmio delle ghiandole parotidi (volumi blu), un'analisi dell'istogramma dose-volume (DVH), sotto riportato, indica una dose media fortemente al di sopra dei limiti richiesti. Lo stesso vale per il chiasma. Relativamente al midollo, se si valuta che ulteriori 20 Gy dovranno essere pianificati per il volume di boost, un ulteriore sforzo deve essere fatto per ridurre la dose massima pari a 45 Gy indicata dall'istogramma relativo.

Per valutare la validità di tale approccio si è considerato il confronto con la tecnica 3D-CRT convenzionale la quale prevede, per la prima fase di trattamento sino a 50 Gy, due piani di cura. Il primo piano, con tecnica monoisocentrica, prevede due campi latero-laterali conformati sul PTV, in giunzione con un campo anteriore sulla parte sovraclaveare per una dose totale di 40 Gy. Il secondo piano, sino al raggiungimento dei 50 Gy, fa uso di fasci misti fotoni ed elettroni dove questi ultimi sono utilizzati per irradiare i linfonodi spinali riducendo la dose al midollo.

La Figura 5 mostra come tale trattamento dia buona copertura del PTV con una ridotta conformazione della dose rispetto al piano precedente. Anche le parotidi risultano fortemente comprese dall'isodose indicata. Un limite di tale tecnica è legato alla giunzione fotoni elettroni che può essere sede sia di sottodosaggi, come nel nostro caso, sia di sovradosaggi, a causa della diversa divergenza dei due fasci. L'approccio a 7 campi ci svincola da problemi di giunzione e di dosimetria di campi misti pur non rappresentando ancora, almeno per un PTV con queste estensioni la soluzione ottimale. Nel caso di volumi con queste caratteristiche si ritiene che 70 Gy con risparmio degli OAR possano essere erogati solo con tecniche più sofisticate quali l'IMRT.

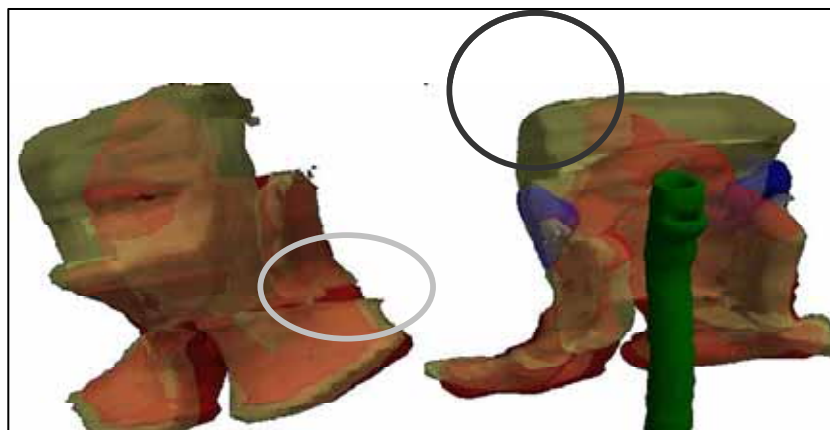


Figura 5. Piano di trattamento convenzionale: copertura del PTV dall'isodose 90%. Il cerchio grigio indica la regione di sottodosaggio in corrispondenza della giunzione, quello nero evidenzia una ridotta conformazione

Il confronto dei DVH tra le due tecniche 3D-CRT mostra una lieve riduzione della dose al midollo con la tecnica standard, mentre, con tale tecnica, la dose di prescrizione ricopre il 95,7% del volume. Per una corretta valutazione dei due trattamenti sono riportati i DVH (Figura 6) i cui dati essenziali sono presenti nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 4. Valori dosimetrici di alcuni organi e volumi 7 campi rispetto al trattamento convenzionale

Campi	D _{max} (Gy)		D _{min} (Gy)		D _{media} (Gy)	
	7 campi	standard	7 campi	standard	7 campi	standard
PTV	7 campi	standard	7 campi	standard	7 campi	standard
PRV midollo	62,5	62,4	45	40	55	54
Midollo	48	44				
Chiasma	45	44				
Parotide	50	52			38	50
PTV	48/51	50/55			42/44	49/51

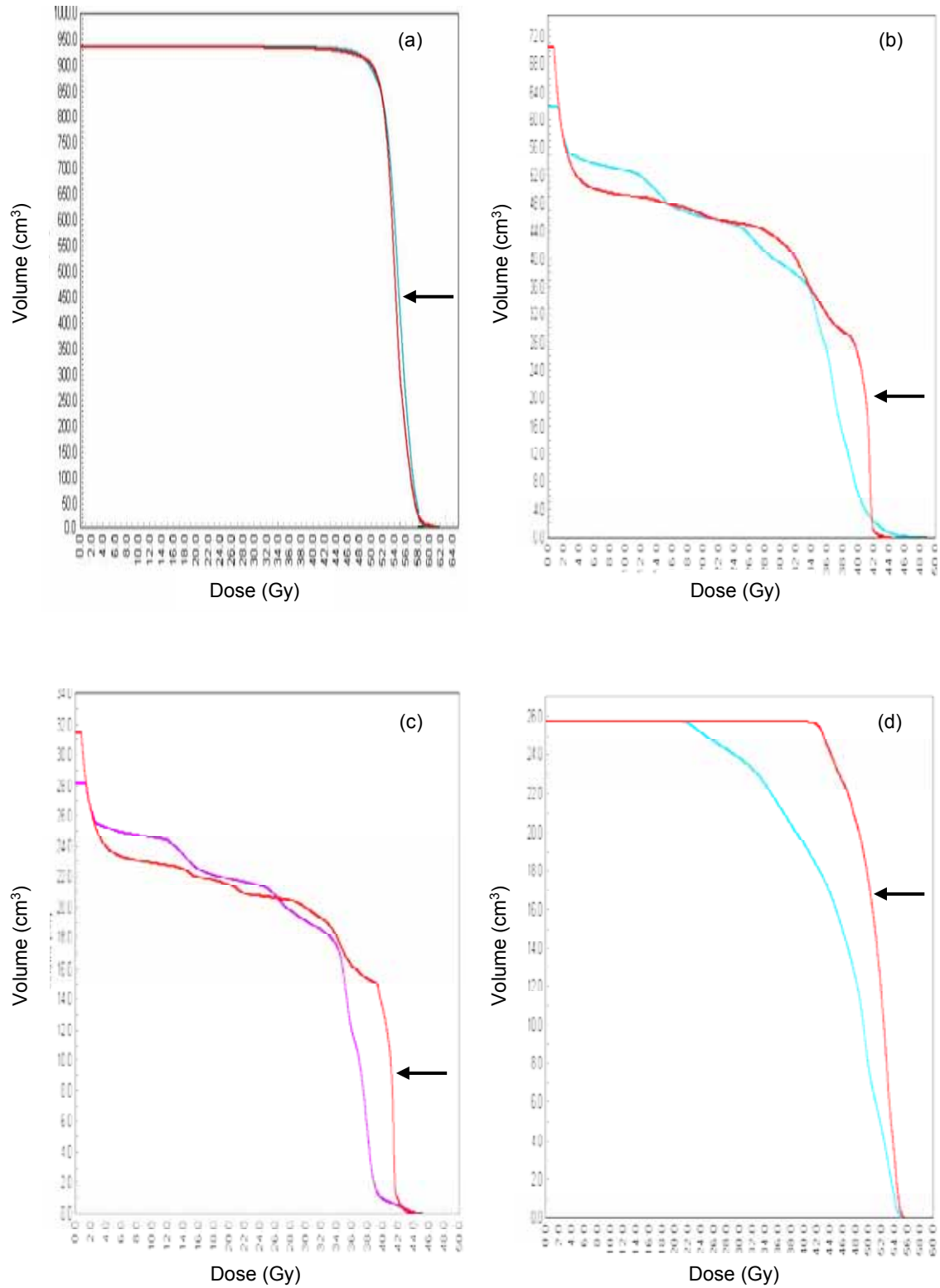
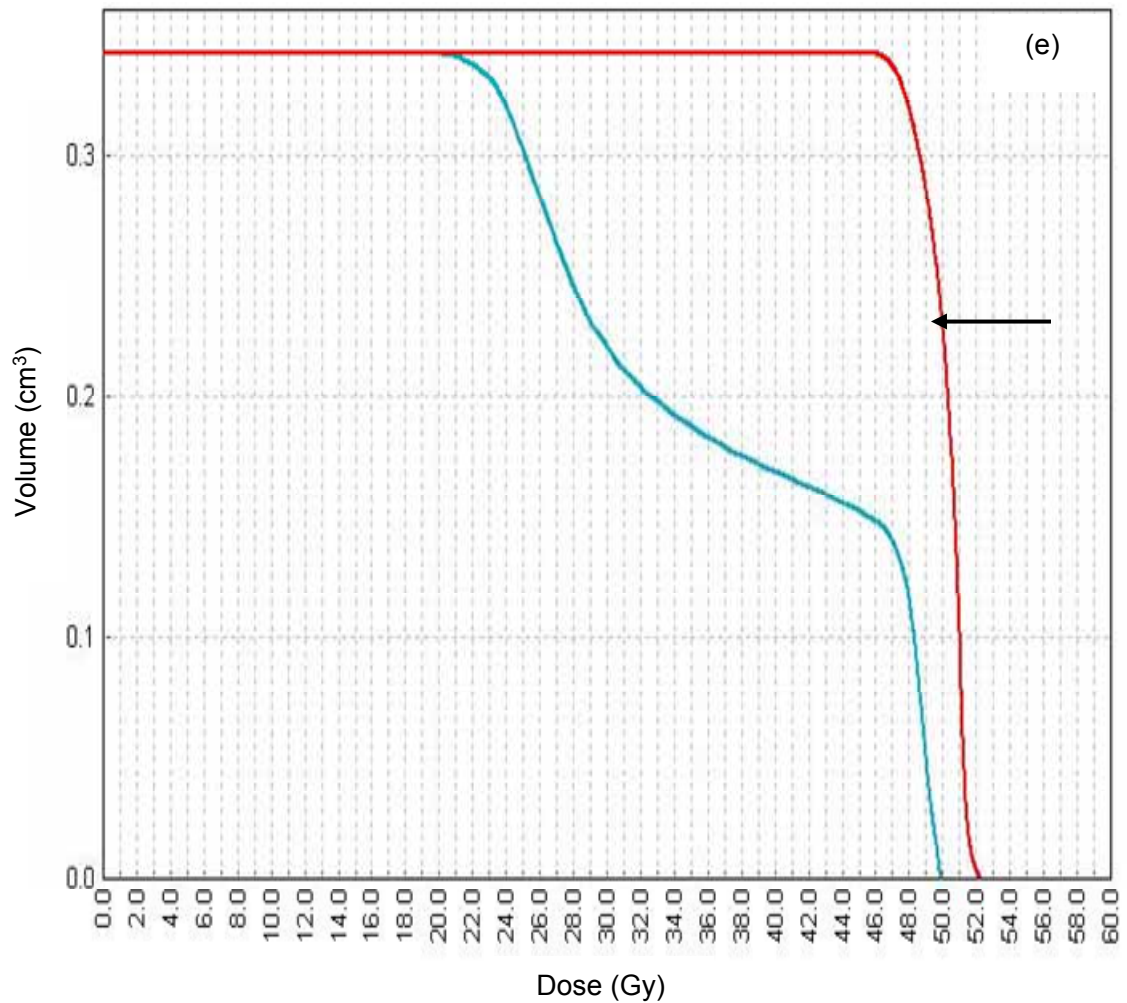


Figura 6. DVH di: (a) PTVI, (b) Parotide dx , (c) PRVmidollo, (d) Midollo, (e) Chiasma; la freccia indica il piano convenzionale fotoni-elettroni

segue

continua



Bibliografia

1. Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:563-9.
2. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma: CT evaluation of patterns of tumor spread. *Am J Neuroradiol* 1991;12:265-70.
3. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Histological typing of tumors of upper respiratory tract and ear. In: Shanmugaratnam K, Sobin LH (Ed). *International histological classification of tumours*, 2nd ed. Geneva: WHO; 1991. p. 32-3.
4. Reddy SP, Raslan WF, Gooneratne S, Kathuria S, Marks JE. Prognostic significance of keratinization in nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1995;16:103-8.
5. Marks JE, Philips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998;83:582-8.

6. Dillon WP, Mills CM, Kjos B, DeGroot J, Brant-Zawadzki M. Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. *Radiology* 1984;152:731-8.
7. Olmi P, Fallai C, Colagrande S, Giannardi G. Staging and follow up of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging versus computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:795-800.
8. Kumar MB, Lu JJ, Loh KS, *et al.* Tailoring distant metastatic imaging for patients with clinically localized undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:688-93.
9. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
10. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):672-9.
11. Mendenhall WM, Morris CG, Hinerman RW, Malyapa RS, Amdur RJ. Definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29(6):622-7.
12. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, Lo SH, Ng TY, O SK. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck* 2005 Jul;27(7):555-65.
13. Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, Cerrotta A, Potepan P, Quattrone P, Cantu G. Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1451-8.
14. Yi JL, Gao L, Huang XD, Li SY, Luo JW, Cai WM, Xiao JP, Xu GZ. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):161-8.
15. Baujat B, Audry H, Bourhis J *et al.* Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64(1):47-56.
16. Langendijk JA, Leemans R, Buter J, Slotman B. *Amsterdam, The Netherlands* A Meta-Analysis of the Addition of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal carcinoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S246-S247.
17. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, Chappell R, Fu YT, Lu TX, *et al.* Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):142-51.
18. Wei WI, Sham JST. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005;365:2041-54.
19. Lee AW, Poon YF, Foo W, *et al.* Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):261-70.
20. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, Cheng AC, Ng WM, Kwong PW, Lui WM, Yau CC, Wu PM, Wei W, Au G. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):374-81.
21. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, Leung SF, Zee B, Chan AT. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1440-50.
22. Teo PML, Leung SF, Tung SY *et al.* Dose-response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG) *Radiother Oncol* 2006;79:27-33.

23. Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Leung TW, Chua DT, Zee BC, Law SC, Teo PM, Tung SY, Kwong DL, Lau WH. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1107-16.
24. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):57-62.
25. Chong Z. Improved local control with intensity modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. In: *Proc 46th Ann ASTRO Meeting*. Salt Lake City 19-23 ottobre 2003. p. 1102. Disponibile all'indirizzo http://www.elekta.com/healthcare_us_elekta_emerges_leader_igrt_astro_meeting.php; ultima consultazione 25/9/2007.
26. Waldron J, Tin MM, Keller A, Lum C, Japp B, Sellmann S, van Prooijen M, Gitterman L, Blend R, Payne D, Liu FF, Warde P, Cummings B, Pintilie M, O'Sullivan B. Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003;68(2):153-61.
27. Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:481-8.
28. Gregoire V, Levendag P, Ang KK. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227-36.
29. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20.
30. The British Institute of Radiology. *Geometric uncertainties in radiotherapy*. London: BIRW Party; 2003.
31. Ahnesjö A Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med Phys*. 1989 Jul-Aug;16(4):577-92.